

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-175129

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 49/00

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)10月28日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 齲蝕活動性試験用組成物

⑯ 特 願 昭56-59563

⑰ 出 願 昭56(1981)4月19日

⑱ 発 明 者 山田繁樹
城陽市大字寺田小字深谷64番地
の141

⑲ 発 明 者 小倉哲

舞鶴市北田辺88番地

⑳ 出 願 人 株式会社京都第一科学
京都市南区東九条西明田町57番
地

㉑ 代 理 人 弁理士 永田久喜

明 細 書

1. 発明の名称

齲蝕活動性試験用組成物

2. 特許請求の範囲

- (i) pH 指示薬系、緩衝剤系を吸収性担体に含浸させてなることを特徴とする齲蝕活動性試験用組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は歯牙の齲蝕活動性試験用の唾液緩衝能測定用組成物に関する。

齲蝕とは歯牙のエナメル質又はセメント質を脱灰する歯垢中の齲蝕誘発性微生物による感染性疾患である。齲蝕はストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus Mutans*) 等の口腔細菌が食餌性炭水化物を分解して乳酸・酢酸・プロピオン酸・ギ酸・酪酸などの有機酸を産生し、これらの有機酸の作用によりエナメル質またはセメント質が溶解されて生成する。

口腔診査のある時点で検出された齲蝕の現象は、歯体の過去の齲蝕罹患状態の全過程を示している

ものであつて、必ずしもその時点および将来における齲蝕罹患性を示しているとは限らない。一般にある観察時点における齲蝕罹患性の変化の方向 (齲蝕罹患性傾向) を齲蝕活動性といい、これと関連した何らかの指標を用いて個体の齲蝕活動性を具体的に表現する方法を齲蝕活動性試験と呼んでいる。

このように、齲蝕活動性試験は将来齲蝕が発生する傾向にあるか、また現状の齲蝕がさらに進行するかを予知するもので、口腔衛生上、重要な意義を有するものである。そして、齲蝕活動性試験の具備すべき条件として、臨床所見との高度な相関、高度な信頼度、迅速容易な実施、必要設備、技量が最小限ですむこと、齲蝕過程に関連する要因が測定できることなどが挙げられる。

一方、齲蝕過程における唾液の果す作用は極めて重要であり、この点に着目して唾液を材料とする試験法が数多く提案されている。例えば、乳酸桿菌数測定、フォスディックステスト (エナメル質脱灰能試験)、酸産生能測定、唾液緩衝能測定、

グルコーストリアランス試験、唾液流出速度測定、唾液アミラーゼ測定、唾液粘度・表面張力測定等である。

この内唾液と蝕蝕の関係で最も確立されているものは、唾液の緩衝能であり、歯垢細菌によつて産生された酸を唾液中の主として炭酸-重炭酸塩緩衝系によつて中和する作用が、蝕蝕過程で最も重視とされている。すなわち、唾液の緩衝能の程度を測定することによつて蝕蝕罹患性の変化の方向(蝕蝕活動性)を知ることができ、もちろん、緩衝能が強ければ蝕蝕に対する抵抗性が大きいことになる。

唾液の緩衝能試験法として知られているものにドレイセンテストがある。この方法は、一定量の唾液に対して0.1N-乳酸を添加し中和させ、唾液のpHが7.0から6.0に低下するのに必要な0.1N-乳酸の添加量によつて蝕蝕活動性を知るものである。例えば、唾液6.0mlに対して0.1N乳酸の消費量が0.62ml以上では蝕蝕活動性を一、0.62～0.48mlでは±、0.48～0.35mlでは+、0.35

ml以下では++とする。

ところが、このドレイセンテストは高性能なpHメーター、ビュレット等の設備が必要で、かつ試料量も多く、測定にかなりの時間を必要とし、さらに重大な問題点として、採取した唾液が急速に二酸化炭素を放出してpHがアルカリ側に変化するため、採取直後に試験を開始し、卓越した技術で測定操作を行なわなければ正確に乳酸消費量を求めることができない等の欠点を有している。

以上のような状況にかんがみ、本発明は唾液を用いて最も迅速・簡易で特別な設備を要せずに、蝕蝕活動性試験として充分な程度に正確な唾液緩衝能測定用組成物を提供することを目的とする。

この目的を達成するために、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、pH指示薬系と緩衝剤系を吸収性担体に含有させてなる組成物を作製し、これに1滴の唾液を塗布して直ちに組成物表面に呈した色調を観察するだけで、唾液緩衝能を測定することが可能であることを見出した。したがって、本発明の組成物を用いれば特別な設備を要せずに

最も迅速・簡易・微量かつ正確に唾液緩衝能を測定することが可能であり、従来技術の欠点を完全に是正することが可能である。すなわち、蝕蝕活動性試験における唾液の緩衝能の測定は、酸の中和能力であるから、試料唾液が酸性緩衝剤系を中和して緩衝剤の所定pHをどれだけアルカリ側に変動させたかを知ればよいことになる。

変動したpHは、変動したpH範囲に対応する変色域を有するpH指示薬系の変色を観察することによつて測定できる。

本発明による組成物は、pH指示薬系と酸性緩衝剤系を含有する。pH指示薬系は、少なくとも1種以上のpH指示薬から成り、好ましくはpH1～pH8の間に存在するものを用いる。このpH指示薬系に該当するpH指示薬名と各pH指示薬の変色域と変色色調を表1に例示する。

表 1

指示薬名	変色域	色調
メタクレゾールパープル	1.2～2.8	赤～黄
チモールブルー	1.2～2.8	赤～黄
フェリニンイエロー	1.2～3.0	赤～黄
ペンタメトキシレッド	1.2～3.2	赤紫～無色
ベンゾパーブリン 4B	1.3～4.0	青～赤
メチルバイオレット	1.5～3.2	青～紫
2,6-ジニトロフェノール	2.4～4.0	淡黄～黄
2,4-ジニトロフェノール	2.6～4.0	淡黄～黄
メチルイエロー	2.9～4.0	赤～黄
テトラブロムフェノール	3.0～4.6	黄緑～青
ブロムクロムフェノールブルー	3.0～4.6	黄～紫
テトライオドフェノールブルー	3.0～4.8	黄～青
コンゴレッド	3.0～5.0	紫～赤橙
メチルオレンジ	3.1～4.4	赤～橙黄
エチルオレンジ	3.4～4.8	赤～黄
パラエトキシナリソイオゲン	3.5～5.5	赤～黄
アリザリンレッドB	3.7～5.2	黄～橙赤
ブロムクレゾールグリーン	3.8～5.4	黄～青
2,5-ジニトロフェノール	4.0～5.8	淡黄～黄
メチルレッド	4.2～6.2	赤～黄
ラクモイド	4.4～6.2	紅～紫
テトラブロムフェノールブルー	4.5～5.5	黄緑～青紫
カルミン酸	4.8～6.2	黄赤～赤紫
クロムフェノールレッド	5.0～6.6	黄～赤
オルトニトロフェノール	5.0～7.0	淡黄～黄
パラニトロフェノール	5.0～7.6	淡黄～黄

指示薬名	変色域	色調
ブロムクレゾールパープル	5.2～6.8	黄～紫
レザルシンナトリウム塩	5.2～6.8	赤～青
ブロムキシレノールブルー	5.7～7.4	黄～青
ブロムフェノールブルー	6.0～7.6	黄～青

緩衝剤系としては少なくとも1種以上の緩衝能力を有する物質からなり、これは好ましくは常態で固体であり、緩衝剤系としての所定 pH が 1～6 の範囲である。この緩衝剤系に該当する物質を表 2 に列示する。

表 2

緩衝能を有する物質	水溶液の所定 pH
クエン酸	2.0
スルホサリチル酸	1.0
リンゴ酸	2.2
スルファニル酸	2.2
コハク酸	2.6
酒石酸	2.0
マロン酸	1.9
酢酸	1.3
安息香酸	2.9
メタリン酸	2.0
トリカルバリル酸	2.3
フタル酸水素カリウム/リン酸カリウム	4.0

表 3

緩衝剤系	pH変動幅	pH指示薬系	変色状態
スルホサリチル酸	3.0～4.5	コンゴレッド	紫～赤橙
リンゴ酸	4.5～6.0	クロムフェノールレッド	黄～赤
スルファニル酸	5.0～6.5	ブロムクレゾールブルー	黄～紫
酒石酸	5.0～6.5	クロムフェノールレッド	黄～赤
マロン酸	5.0～6.5	{ パフエチンチリソイオ ン塩 ブロムキシ レノール ブルー }	赤～黄～青
酢酸	4.0～5.5	ブロムクレゾールグリーン	黄～青

本発明による組成物は、表 3 に列示したような緩衝剤系と指示薬系を含有する。これらの他に、試料が組成物に円滑に浸透するようにポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等の種々の溶解剤、また組成物表面の呈色が均一になるようにポリオキシエチレンアルキルエーテル系、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル系等の種々の界面活性剤を添加することもできる。本発明の組成物は、上記の緩衝剤系、pH 指示薬系、その他の添加剤を水やアルコールのような溶媒に溶解して作製した試液に試紙、布、不織布、

本発明による組成物では、緩衝剤の選び方により緩衝能が極弱～強く（ドレイセンテストにおける ++～-）の唾液に対応して変動する pH を 1～8 の範囲で任意に定めることができ、決定された pH 変動幅に対応する変色域を有する pH 指示薬系を選定する。例えば緩衝剤系としてフタル酸水素カリウム 1.02g とリン酸 1 カリウム 0.68g を精製水 200 ml に溶解した含浸溶液に試紙を浸漬して次いで乾燥して作製した緩衝剤系を有する組成物を唾液試料中に浸漬した場合、所定 pH が 4.0 であり、唾液緩衝能が極弱～強く対応して pH が 5.0～6.5 に変動するので、対応する pH 指示薬系として、例えばブロムクレゾールグリーン、ブロムキシレノールブルーなどが選定できる。このように緩衝剤の種類と使用量の組み合わせ（緩衝剤系）は、広範に選択でき、選定された緩衝剤系に対応して pH 指示薬系も広範に選択でき、選定された緩衝剤系に対応して pH 指示薬系も広範に選定することができる。これらの緩衝剤系と pH 指示薬系の組み合わせの代表例をまとめて表 3 に示す。

合成紙のような吸水性担体を浸漬して引き上げ、次いで乾燥したのち使い易いように小片に切断して製造する。同一溶液に全ての成分が溶解しない場合、含浸溶液を 2 種又はそれ以上作製して、同様の操作を第 1 段、第 2 段を分けてくり返せばよい。

このようにして製造した組成物に試料の一滴を塗布するかまたは組成物を試料に浸漬すると、試料の緩衝能に応じた色調を呈する。試料唾液の緩衝能に対応して緩衝能が小さい方から例えば「要注意」、「弱」、「中」、「強」の 4 ランクに区分して、この各ランクに対応する組成物の呈色色調と同様な色調表（標準比色表）をあらかじめ作成しておく。試料の緩衝能に応じて呈した色調をこの標準比色表と照合し、試料の緩衝能が上記の 4 つのランクのうちどのランクに相当するかを定める。このようにして試料唾液の緩衝能を測定した結果は、ドレイセンテストの腐蝕活動性とよく相関した。つまり、腐蝕活動性、-・に対して「強」、+・に対して「中」、+・に対して「弱」、

・++⁺に対して「要注意」となつた。

以下に本発明をより一層よく理解させるために実施例を挙げるが、本実施例によつて本発明の範囲を制限するものではない。

実施例 1

フタル酸水素カリウム 510 mg とリン酸 1 カリウム 340 mg を精製水 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した第一段含水処理液に濾紙 (10cm × 10 cm) を浸漬し、引き上げ乾燥機中で 60℃ にて 30 分間乾燥して第一段処理を終える。

次に、ブロムクレゾールグリーン 55.2 mg、ブロムキシレノールブルー 144.0 mg、ポリビニルピロリドン (平均分子量 40,000) 750 mg をエタールアルコール 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した第二段浸液に第一段含水処理物を浸漬し、引き上げ乾燥機中で 50℃ にて 15 分間乾燥して第二段処理を終了する。

これで組成物はでき上るのであるが、使用に便利をように 10 mm × 10 mm 程度の小片に切斷し、乾燥剤入りの密封容器に保存しておき、用時に將

器から取り出し、試料唾液の 1 滴を塗布すると、ただちに唾液の緩衝能に対応する変色が認められる。

本実施例により製造した緩衝能測定用組成物は、試料唾液の緩衝能が大きくなるに従つて素地の黄色が退色し青色が増加し、黄緑～緑～青緑となる。この明白な変色を標準比色表と対比すれば、平均の人の目で簡単に試料唾液の緩衝能を測定することが可能である。

種々の緩衝能を有する人唾液 25 例の緩衝能を本実施例の組成物による方法とドレイセン法の両方法で測定した。その成績は表 4 に示す通りで両方法に良好な相関関係が認められた。

表 4

試料 No	本発明による方法	ドレイセン法
1	強	—
2	中	±
3	強	—
4	強	—
5	要注意	++

試料 No	本発明による方法	ドレイセン法
6	強	—
7	中	±
8	強	—
9	中	+
10	強	—
11	強	—
12	強	—
13	強	—
14	弱	+
15	中	±
16	強	—
17	弱	+
18	強	—
19	弱	++
20	強	—
21	強	—
22	中	±
23	中	±
24	要注意	++
25	強	—

実施例 2

メチルイエロー 50 mg、ブロムクレゾールグ

リン 75 mg、スルホサリチル酸 510 mg、ポリエチレングリコール (分子量 3,000～3,700) 2 g、ポリオキシエチレンソルビタンラウリン酸エステル 150 mg をメタールアルコール 7 : 水 1 の溶液 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した含浸液に濾紙 (10 cm × 10 cm) を浸漬し、60℃ にて 20 分間乾燥した。

この組成物の小片に種々を試料唾液を塗布すると、その緩衝能に対応して黄～黄～黄緑～青緑に変色した。

実施例 3

ブロムクレゾールパープル 250 mg、クエン酸 10.5 mg をメタノール 500 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した含浸液に濾紙 (30 cm × 30 cm) を浸漬し、引き上げ、2 時間乾燥して組成物を製造する。

この組成物の小片を種々を試料唾液に浸漬すると、その緩衝能に対応して黄～黄紫～紫に変色した。

以上本発明の好適な実施例について述べたが、

本発明の技術的思想の範囲内において更に種々の変更を加え得る。以下に実施例で示したものと置きかえ得る変更手段のいくつかを挙げる。

pH 指示薬としては pH の変化に応じて変色を示す物質であれば何を用いてもよく、pH 1～pH 8 の間に変色域が存在するものが好ましい。緩衝剤は試料の pH を変化させうるものであれば何を用いてもよく、所定 pH 1～pH 8 で常温で固体の物質がより好ましい。緩衝剤も試料の均一な分散・混濁を与えるものであれば何でも使用できる。界面活性剤も変色を均一にする効果を与えるものであれば原則的にはどの系統でもよい。ただし、緩衝剤、界面活性剤は所望により添加しているもので、本発明に不可欠な構成要素ではない。その他、保護剤、濃厚化剤、染料等の各種の添加物を使用することもある。

以上、詳述したように、本発明は特別の装置や技術を必要とせず、微量の試料を用いて迅速・簡易にしかも精確に検体試料の緩衝能を測定し得る組成物を提供するものであり、歯牙の腐蝕活動試

験としての実用上の価値は極めて大きいものである。

特許出願人 株式会社 京都第一科学

代理人 (8072) 弁護士 水田久喜



手 続 補 正 書(自発)

昭和55年5月26日

特許庁長官 島田 春樹 局

1. 事件の表示

昭和55年特許第059563号

2. 発明の名称 腐蝕活動性試験用組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 京都市南区東九条西明田町57番地

株式会社 京都第一科学

代表取締役 田村 弘三郎

4. 代理人 〒530

住 所 大阪市北区天神橋二丁目3番10号

ニチエンビル803号

氏 名 (8072) 弁護士 水田 久喜



5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正により増加する発明の数 0

7. 補正の対象 明細書

8. 補正の内容 明細書第14頁第13行の「10.5m」を「10.5p」に補正する。特許庁

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 56 年特許願第 59563 号 (特開昭 57-175129 号 昭和 57 年 10 月 28 日 発行 公開特許公報 57-1752 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号
A61K 49/00		7057-4C

手 続 補 正 書 (自発)

昭和58年 6 月13日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示
昭和56年特許願第059563号
2. 発明の名称
触媒活動性試験用組成物
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 京都市南区東九条西明田町57番地
名称 株式会社 京都第一科学
代表者 田村弘三郎
4. 代理人
住所 大阪市北区天神橋二丁目3番10号
ニチエンビル 803号
氏名 弁理士 (8072) 永 田 久 喜
5. 補正命令の日付
自発
6. 補正の対象
明細書
7. 補正の内容
(1) 明細書中第5頁第13~14行目の「好ましくはpH1~pH8」を「好ましくは変色域がpH1~pH8」と補正します。



44.1
58.6.15
12時